

(54) NOVEL UREA COMPOUND AND HERBICIDE

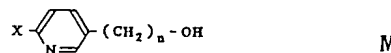
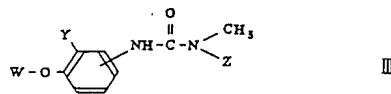
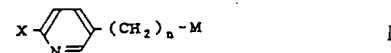
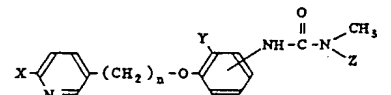
- (11) 62-252771 (A) (43) 4.11.1987 (19) JP
 (21) Appl. No. 61-93440 (22) 24.4.1986
 (71) NIPPON TOKUSHU NOYAKU SEIZO K.K. (72) TOSHIO GOSHIMA(5)
 (51) Int. Cl¹. C07D213/61, A01N47/30

NEW MATERIAL: A urea compound of formula I (X is halogen or haloalkyl; Y is H or halogen; Z is H, lower alkyl or lower alkoxy; n is 2, 3 or 4).

EXAMPLE: N,N-dimethyl-N'-{3-[2-(2-chloro-5-pyridyl)ethoxy]phenyl}urea.

USE: Useful as a herbicide exhibiting extremely high herbicidal effect and having high compatibility with valuable crops such as soybean, cotton, rice, corn, etc. It is applied to an industrial site such as plant site, railway bed, afforested field, orchard, etc.

PREPARATION: The compound of formula I can be produced by reacting the compound of formula II (M is halogen or OSO₂R; R is lower alkyl or aryl) with the compound of formula III (M is H or alkali metal atom). The starting compound of formula III is also novel and is synthesized by the reaction of the compound of formula IV e.g. with a halogenation agent.



(54) 8-ALKOXYQUINOLONECARBOXYLIC ACID HAVING EXCELLENT SELECTIVE TOXICITY, ITS SALT AND PRODUCTION THEREOF

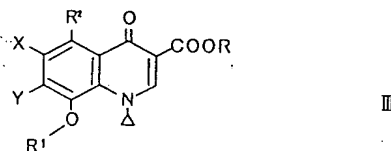
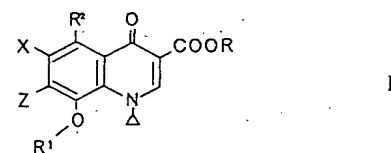
- (11) 62-252772 (A) (43) 4.11.1987 (19) JP
 (21) Appl. No. 61-220149 (22) 18.9.1986 (33) JP (31) 86p.10880 (32) 21.1.1986
 (71) KYORIN PHARMACEUT CO LTD (72) KUNIYASU MASUZAWA(3)
 (51) Int. Cl¹. C07D215/56, C07D401/04// A61K31/47, A61K31/495(C07D401/04, C07D215:00, C07D207:00)(C07D401/04, C07D241:00, C07D215:00)

NEW MATERIAL: A compound of formula I [R is H or alkyl; R¹ is alkyl; R² is H, halogen, NH₂ or NO₂; X is halogen; Z is halogen, group of formula II (n is 1 or 2; R³ is H, alkyl, acyl, alkoxy, carbonyl, etc.; R⁴ and R⁵ are H, alkyl, phenyl, etc.), azetidino, pyrrolidino, 3-hydroxypyrrolidino, morpholino, etc.], its salt and their hydrate.

EXAMPLE: 1-Cyclopropyl-6-fluoro-1, 4-dihydro-8-methoxy-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-3-quinolinecarboxylic acid.

USE: An antibacterial agent having high activity against Gram-positive bacteria as well as aerobic Gram-negative bacteria and exhibiting strong activity also to anaerobic bacteria and mycoplasma, etc.

PREPARATION: A compound of formula I wherein Z is Z¹ can be produced by condensing the compound of formula III with an amine of formula Z¹H (Z¹ is Z excluding halogen).



(54) PHTHALAZINE DERIVATIVE AND PRODUCTION THEREOF

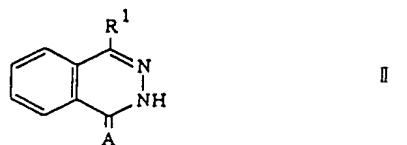
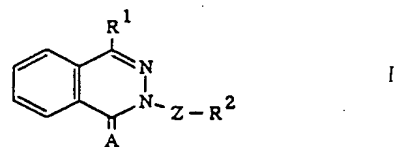
- (11) 62-252774 (A) (43) 4.11.1987 (19) JP
 (21) Appl. No. 62-66871 (22) 19.3.1987
 (71) FUJISAWA PHARMACEUT CO LTD (72) SHINJI HASHIMOTO(6)
 (51) Int. Cl¹. C07D237/30, C07D237/32// A61K31/50

NEW MATERIAL: A phthalazine derivative of formula I [R¹ is ar(lower)alkyl which may have one or more proper substituent groups; R² is carboxy or protected carboxy; A is O or S; Z is lower alkylene] or its salt.

EXAMPLE: 2-[4-(3,4-Dichlorobenzyl)-1,2-dihydro-1-oxophthalazin-2-yl]-acetic acid ethyl ester.

USE: Useful as a drug for remedy of complications of diabetes such as dysraphism in corneal damage, cataract, neuropathy, retinopathy, renal disorder, etc. It exhibits aldose reductase inhibiting activity. Administered preferably by intravenous injection, intramuscular injection or oral administration.

PREPARATION: The compound of formula I can be produced by reacting the compound of formula II or its salt with the compound of formula III or its reactive derivative at the hydroxyl group.



⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

昭62-252772

⑬ Int. Cl.⁴

C 07 D 215/56
401/04

識別記号

2 0 7
2 4 1

庁内整理番号

8413-4C
7431-4C
7431-4C

⑭ 公開 昭和62年(1987)11月4日

※審査請求 未請求 発明の数 6 (全22頁)

⑮ 発明の名称 選択毒性に優れた8-アルコキシキノロンカルボン酸およびその塩並びにその製造方法

⑯ 特 願 昭61-220149

⑰ 出 願 昭61(1986)9月18日

優先権主張 ⑱ 昭61(1986)1月21日 ⑲ 日本(JP) ⑳ 特願 昭61-10880

㉑ 発 明 者 増 澤 國 泰 古河市西町5-71
㉒ 発 明 者 鈴 江 清 吾 久喜市青葉4丁目13番地の4
㉓ 発 明 者 平 井 敬 二 久喜市青葉1丁目1-2-512
㉔ 発 明 者 石 崎 孝 義 埼玉県北葛飾郡葛宮町桜田4-9-6
㉕ 出 願 人 杏林製薬株式会社 東京都千代田区神田駿河台2丁目5番地
㉖ 代 理 人 弁理士 笑 浦 清

最終頁に続く

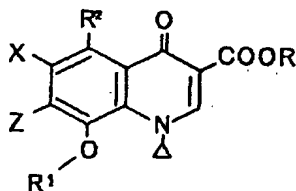
明 細 書

1. 発明の名称

選択毒性に優れた8-アルコキシキノロンカルボン酸およびその塩並びにその製造方法

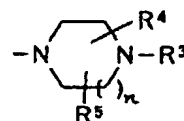
2. 特許請求の範囲

(1) 一般式 [I]



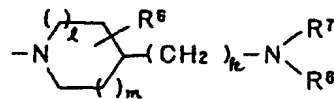
[I]

〔式中、Rは水素原子または低級アルキル基を、R'は低級アルキル基を、R²は水素原子、ハロゲン原子、アミノ基またはニトロ基を、Xはハロゲン原子を、Zはハロゲン原子または



(ここでnは1または2であり、R²は水素原子、低級アルキル基、アシル基、アルコキシカルボニル基あるいはアラルキル基を、R⁴及びR⁵は各々独立して、水素原子、低級アルキル基、置換低級アルキル基、シクロアルキル基あるいはフェニル基を示す。)

あるいは、



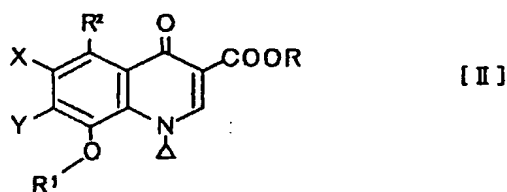
(ここでkは0, 1または2、lは0, 1または2、mは0または1であり、R⁶は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基あるいは水酸基を、R⁷は水素原子、低級アルキル基あ

るいは置換低級アルキル基を、 R^2 は水素原子、低級アルキル基、アシル基、アルコキシカルボニル基あるいはアラルキル基を示す。)

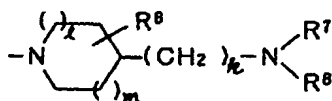
または、アゼチジノ基、ピロリジノ基、3-ヒドロキシピロリジノ基、ピペリジノ基、モルホリノ基あるいはチオモルホリノ基を示す。]で表わされる8-アルコキシキノロンカルボン酸誘導体及びその塩並びにそれらの水和物。

(2) 特許請求の範囲第1項記載の化合物の、少なくとも1種以上を有効成分とする抗菌剤。

(3) 一般式 [II]



(式中、Rは水素または低級アルキル基を、 R^1 は低級アルキル基を、 R^2 は水素原子、ハロゲン原子、アミノ基またはニトロ基を、X及びYは



(ここでkは0、1または2、 l は0、1または2、mは0または1であり、 R^6 は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基あるいは水酸基を、 R^7 は水素原子、低級アルキル基あるいは置換低級アルキル基を、 R^8 は水素原子、低級アルキル基、アシル基、アルコキシカルボニル基あるいはアラルキル基を示す。)

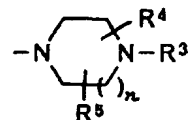
またはアゼチジノ基、ピロリジノ基、3-ヒドロキシピロリジノ基、ピペリジノ基、モルホリノ基あるいはチオモルホリノ基を示す。]

で表わされるアミン類とを縮合させることを特徴とする一般式 [IV]

同一または異なるハロゲン原子を示す。) で表わされる化合物と、
一般式 [III]

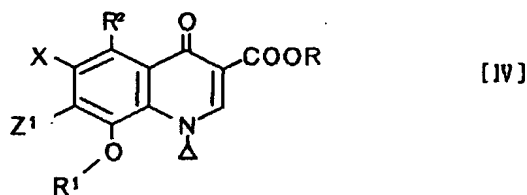


[式中、 Z^1 は



(ここでnは1または2であり、 R^2 は水素原子、低級アルキル基、アシル基、アルコキシカルボニル基あるいはアラルキル基を、 R^2 及び R^3 は各々独立して、水素原子、低級アルキル基、置換低級アルキル基、シクロアルキル基あるいはフェニル基を示す。)

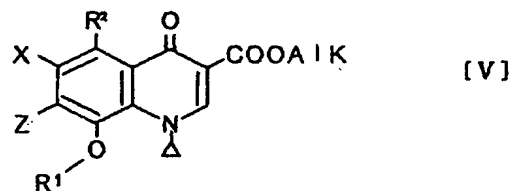
あるいは、



(式中、R、 R^1 、 R^2 、Xおよび Z^1 は前記と同じ。)

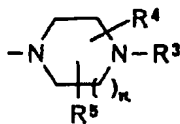
で表わされる8-アルコキシキノロンカルボン酸誘導体およびその塩並びにそれらの水和物の製造方法。

(4) 一般式 [V]



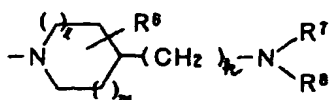
[式中、A | Kは低級アルキル基を、 R^1 は低級アルキル基を、 R^2 は水素原子、ハロゲン原子、アミノ基またはニトロ基を、Xはハロゲン原子

を、Zはハロゲン原子または

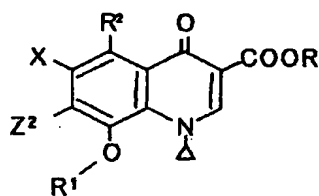


(ここでnは1または2であり、R⁴は水素原子、低級アルキル基、アシル基、アルコキシカルボニル基あるいはアラルキル基を、R⁵及びR⁶は各々独立して水素原子、低級アルキル基、置換低級アルキル基、シクロアルキル基あるいはフェニル基を示す。)

あるいは、

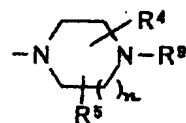


(ここでkは0, 1または2、lは0, 1または2、mは0または1であり、R⁷は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基あるいは水酸基を、R⁸は水素原子、低級アルキル基あ



[VI]

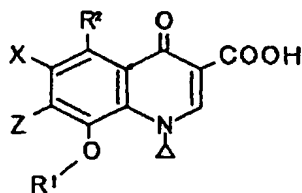
[式中、Rは水素または低級アルキル基を、R¹は低級アルキル基を、R²は水素原子、ハロゲン原子、アミノ基またはニトロ基を、Xはハロゲン原子を、Z²は



(ここでnは1または2であり、R⁴はアシル基、アルコキシカルボニル基あるいはアラルキル基を、R⁵及びR⁶は各々独立して、水素原子、低級アルキル基、置換低級アルキル基、シクロアルキル基あるいはフェニル基を示す。)

あるいは、

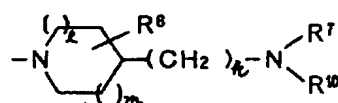
るいは置換低級アルキル基を、R⁶は水素原子、低級アルキル基、アシル基、アルコキシカルボニル基あるいはアラルキル基を示す。) または、アゼチジノ基、ピロリジノ基、3-ヒドロキシピロリジノ基、ピペリジノ基、モルホリノ基あるいはチオモルホリノ基を示す。] で表わされる化合物を加水分解することと特徴とする一般式 [VI]



[VI]

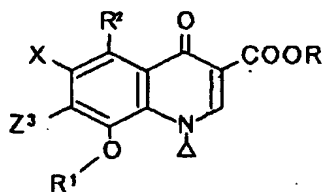
(式中、R¹, R², XおよびZは前記と同じ。) で表わされる8-アルコキシキノロンカルボン酸誘導体およびその塩並びにそれらの水和物の製造方法。

(5) 一般式 [VI]



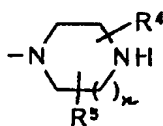
(ここでkは0, 1または2、lは0, 1または2、mは0または1であり、R⁷は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基あるいは水酸基を、R⁸は水素原子、低級アルキル基あるいは置換低級アルキル基を、R⁹はアシル基、アルコキシカルボニル基あるいはアラルキル基を示す。)

を示す。) で表わされる化合物を、脱アシル化ないし脱アラルキル化することと特徴とする、一般式 [VII]



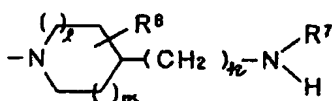
[VII]

[式中、 Z^3 は



(ここで n , R^4 及び R^5 は前記と同じ。)

または

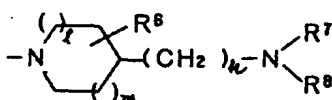


(ここで k , l , m , R^6 および R^7 は前記と同じ。)

を示し、 R , R^1 , R^2 および X は前記と同じ。]
で表わされる8-アルコキシキノロンカルボン酸誘導体およびその塩並びにそれらの水和物の製造方法。

(6) 一般式 [IX]

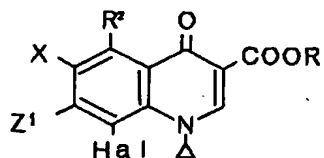
あるいは、



(ここで k は 0, 1 または 2, l は 0, 1 または 2, m は 0 または 1 であり、 R^6 は水素原子, ハロゲン原子, 低級アルキル基あるいは水酸基を, R^7 は水素原子, 低級アルキル基あるいは置換低級アルキル基を, R^8 は水素原子, 低級アルキル基, アシル基, アルコキシカルボニル基あるいはアラルキル基を示す。)

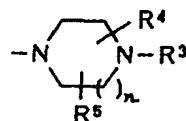
またはアゼチジノ基, ピロリジニル基, 3-ヒドロキシピロリジノ基, ピベリジノ基, モルホリノ基あるいはチオモルホリノ基を示す。]

で表わされる化合物を塩基触媒下、
一般式 [X]



[IX]

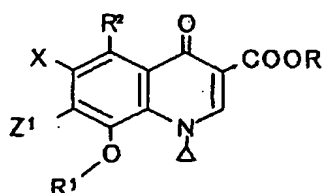
[式中、 R は水素または低級アルキル基を、 R^2 は水素原子, ハロゲン原子, アミノ基またはニトロ基を、 X 及び Hal は同一または異なるハロゲン原子を、 Z^1 は



(ここで n は 1 または 2 であり、 R^4 は水素原子, 低級アルキル基, アシル基, アルコキシカルボニル基あるいはアラルキル基を、 R^4 及び R^5 は各々独立して、水素原子, 低級アルキル基, 置換低級アルキル基, シクロアルキル基あるいはフェニル基を示す。)

(式中、 R^1 は低級アルキル基を示す。)

で表わされるアルコールと縮合させることを特徴とする、一般式 [IV]



[IV]

(式中、 R , R^1 , R^2 , X および Z^1 は前記と同じ。)

で表わされる8-アルコキシキノロンカルボン酸誘導体およびその塩並びにそれらの水和物の製造方法。

(7) 塩基触媒がアルカリ金属アルコラートである特許請求の範囲第6項記載の製造方法。

3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

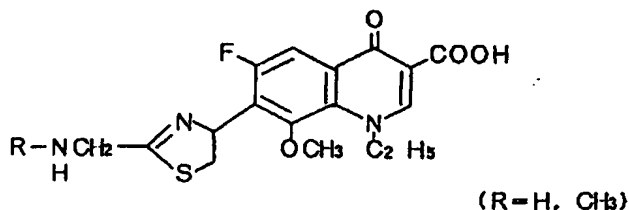
本発明は、抗菌剤として極めて優れた新規キノロンカルボン酸誘導体、その製造方法ならび

にその新規化合物を有効成分とする抗菌剤に関する。

〔従来の技術との比較〕

本発明化合物であるキノロンカルボン酸誘導体は、その１位にシクロプロピル基、８位にアルコキシ基を有することを特徴とする。

8-アルコキシキノロンカルボン酸誘導体に関して、特開昭60-214773号に記載される以下に示す8-メトキシ誘導体が公知である。



しかしながら、その抗菌活性は弱く、抗菌剤としての有利な特性は記載されていない。

(発明が解決しようとする問題点)

近年、本発明者らにより開発されたノルフロキサシンは、緑膿菌を含むグラム陰性菌に対し

ているものの潜在する毒性のため医薬品としての使用が不可能なものがあり、その抗菌力以外に選択毒性に働いていることが抗菌剤としての重要な要素である。

(問題点を解決するための手段および作用)

本発明者らは、これら諸問題を解決し、真に臨床上有利な薬剤開発を目的として、鋭意研究を重ねた結果、新規な本発明化合物が好気性グラム陰性菌はもとよりグラム陽性菌に対しても比類無き高活性を示すばかりか、従来キノロンカルボン酸系薬剤では、弱い活性しか示さなかった嫌気性菌やマイコプラズマ等に対しても強力な抗菌力を示す事が分った。

また、本発明化合物は、真核生物と原核生物との間の選択毒性に優れ、動物に経口的に投与した時に極めて良好な吸収性を示すのみならず、経口及び非経口的投与において広い安全域を示し、特に問題となる毒作用を示さない事から、人及び家畜類の医薬として、さらに魚介類及び植物の抗菌剤として非常に有用である。

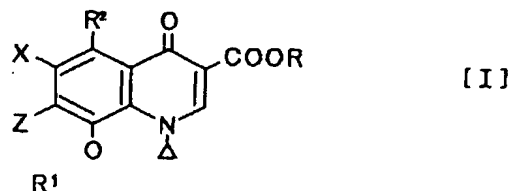
強い活性を示し、グラム陽性菌に対しても有効な新しいキノロンカルボン酸系抗菌剤として現在臨床で汎用されている。その後、類似の置換基を有するキノロンカルボン酸、例えばオフロキサシン、シプロフロキサシンが開発され、ノルフロキサシンのバイオアベイラビリティの改善あるいは抗菌力の強化に力が注がれている。

これら新しいキノロンカルボン酸系抗菌剤はグラム陰性菌に対して他剤、例えばβ-ラクタム系抗菌剤あるいはアミノグリコシド等と比較しても極めて良好な抗菌力を有している。更に耐性化の比率が低いこともこれら薬剤の好ましい特徴である。

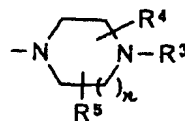
反面、グラム陽性菌に対する抗菌力はグラム陰性菌のそれに比べてかなり劣るため、グラム陽性菌の分離頻度の増加という現代臨床の場で抱えている問題点を遺憾ながら解決するには至っていない。

また、本発明者らの研究によれば、キノロンカルボン酸誘導体のいくつかには抗菌力は優れ

本発明は一般式〔Ⅰ〕

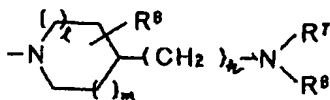


〔式中、Rは水素原子または低級アルキル基を、R'は低級アルキル基を、R''は水素原子、ハロゲン原子、アミノ基またはニトロ基を、Xはハロゲン原子を、Zはハロゲン原子または



(ここで n は 1 または 2 であり、 R^1 は水素原子、低級アルキル基、アシル基、アルコキシカルボニル基あるいはアラルキル基を、 R^2 及び R^3 は各々独立して、水素原子、低級アルキル基、置換低級アルキル基、シクロアルキル

基あるいはフェニル基を示す。) あるいは、



(ここでkは0, 1または2, lは0, 1または2, mは0または1であり、R⁶は水素原子, ハロゲン原子, 低級アルキル基あるいは水酸基を, R⁷は水素原子, 低級アルキル基あるいは置換低級アルキル基を, R⁸は水素原子, 低級アルキル基, アシル基, アルコキシカルボニル基あるいはアラルキル基を示す。) または、アゼチジノ基, ピロリジノ基, 3-ヒドロキシピロリジノ基, ピペリジノ基, モルホリノ基あるいはチオモルホリノ基を示す。) で表わされる8-アルコキシキノロンカルボン酸誘導体及びその塩並びにそれら水和物である。

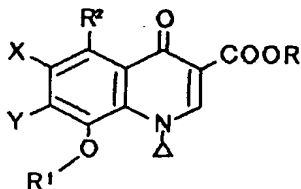
ここでいう低級アルキル基とは炭素数1から5の直鎖状あるいは分岐状のアルキル基で、例

ドロキシメチル基, アミノエチル基, ヒドロキシエチル基, フルオロエチル基等である。

シクロアルキル基とは、炭素数3から7の環状アルキル基を示し、例えばシクロプロピル基, シクロブチル基, シクロペンチル基, シクロヘキシル基等である。

次で本発明化合物の製造方法について説明する。

一般式 [II]



[II]

(式中、Yはハロゲン原子を示し、R, R¹, R²およびXは前記と同じ)

で表わされる化合物を

一般式 [III]

Z¹ H

[III]

えばメチル基, エチル基, イソプロピル基, n-ブチル基, t-ブチル基, アミル基, イソアミル基等である。

また、ハロゲン原子とはフッ素原子, 塩素原子, 臭素原子またはヨウ素原子であり、好ましくはフッ素原子, 塩素原子, 臭素原子である。

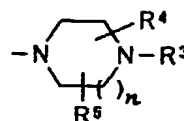
アシル基とは、炭素数1から10の脂肪族または芳香族のアシル基であり、例えば、ホルミル基, アセチル基, ベンゾイル基等である。

アルコキシカルボニル基とは炭素数1から10の脂肪族または芳香族のアルコキシカルボニル基であり、例えばエトキシカルボニル基, t-ブトキシカルボニル基, ベンゾイルオキシカルボニル基等である。

アラルキル基とは、炭素数7から20のアラルキル基であり、例えばベンジル基, ベンツヒドリル基, トリチル基等である。

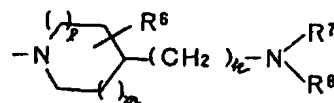
置換低級アルキル基とは、アミノ基, 水酸基またはハロゲン原子で置換された既に定義したアルキル基であり、例えばアミノメチル基, ヒ

[式中、Z¹は



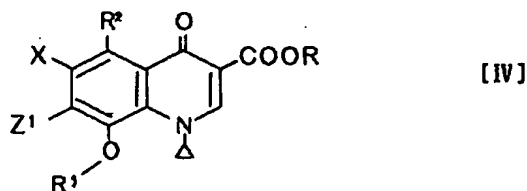
(ここでnは1または2であり、R⁶は水素原子, 低級アルキル基, アシル基, アルコキシカルボニル基あるいはアラルキル基を, R⁷及びR⁸は各々独立して、水素原子, 低級アルキル基, 置換低級アルキル基, シクロアルキル基あるいはフェニル基を示す。)

あるいは、



(ここでkは0, 1または2, lは0, 1または2, mは0または1であり、R⁶は水素原子, ハロゲン原子, 低級アルキル基あるいは水酸基を, R⁷は水素原子, 低級アルキル基あ

るいは置換低級アルキル基を、 R^2 は水素原子、低級アルキル基、アシル基、アルコキシカルボニル基あるいはアラルキル基を示す。) またはアゼチジノ基、ピロリジノ基、3-ヒドロキシピロリジノ基、ピペリジノ基、モルホリノ基あるいはチオモルホリノ基を示す。] で表わされる環状アミン類とを縮合させることによって、一般式 [IV]

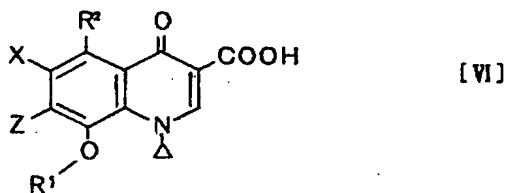


(式中、 R , R^1 , R^2 , X および Z^1 は前記と同じ) で表わされる化合物が製造される。

式 [II] で表わされる化合物と式 [III] で表わされる化合物の反応は無溶媒下あるいは水、アルコール類、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド (DMF)、ジメチルスルホキシド

(式中、 AlK は低級アルキル基を示し、 R^1 , R^2 , X および Z は前記と同じ。)

で表わされる化合物の縮合は、常法に従って加水分解することにより、一般式 [VI]



(式中、 R^1 , R^2 , X および Z は前記と同じ。) で表わされるキノロンカルボン酸誘導体に変換される。

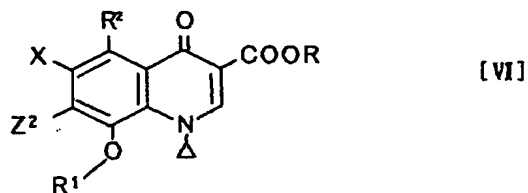
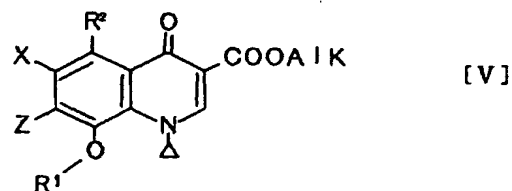
かかる加水分解は苛性ソーダや苛性カリの如きアルカリ、塩酸や硫酸の如き酸によって、水、アルコール類あるいはそれらの混液中で室温～溶媒の沸点で容易に実施することができる。

次いで、一般式 [I] で表わされる化合物のうち、一般式 [VII]

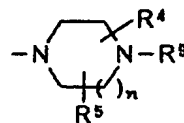
(DMSO)、ヘキサメチルホスホリックアミド (HMPA)、ピリジン、ピコリン等の極性溶媒の存在下で行なうことができる。反応温度は室温～200℃、好ましくは室温～160℃の範囲で適宜選択される。更に詳しくは式 [II] で表わされる化合物と1～5倍モルの式 [III] で表わされる化合物を2～10倍容の前記溶媒中で、室温～120℃に1～50時間反応させるのが好適である。

この際、トリエチルアミン、ジアザビスクロ塩基類や炭酸カリのような脱酸剤の使用も好ましい。

また、一般式 [I] で表わされる化合物のうち R が低級アルキルである化合物すなわち一般式 [V]

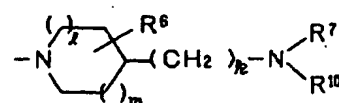


[式中、 Z^2 は



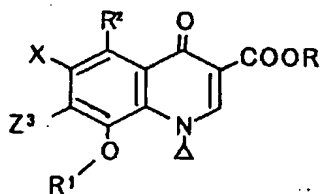
(ここで R^3 はアシル基、アルコキシカルボニル基あるいはアラルキル基を示し、 n , R^4 および R^5 は前記と同じ。)

あるいは、



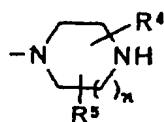
(ここで R^{10} はアシル基、アルコキシカルボニル基あるいはアラルキル基を示し、 k , l ,

m, R²およびR³は前記と同じ。) を示し、R, R¹, R²およびXは前記と同じ]で表わされる化合物を、脱アシル化ないし脱アルキル化することにより、一般式 [VII]

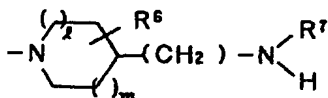


[VII]

[式中、Z³は



または、

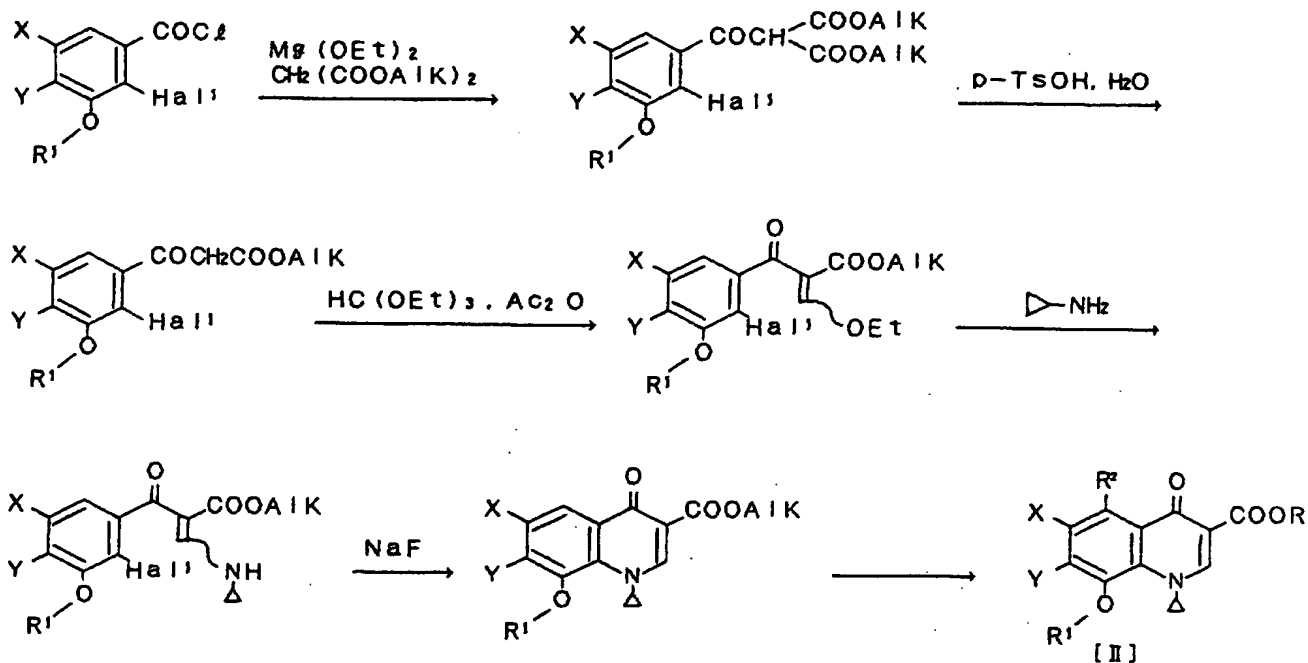


(ここで、k, l, m, n, R⁴, R⁵, R⁶およびR⁷は前記と同じ。)

を示し、R, R¹, R²およびXは前記と同じ。]で表わされる化合物に変換できる。

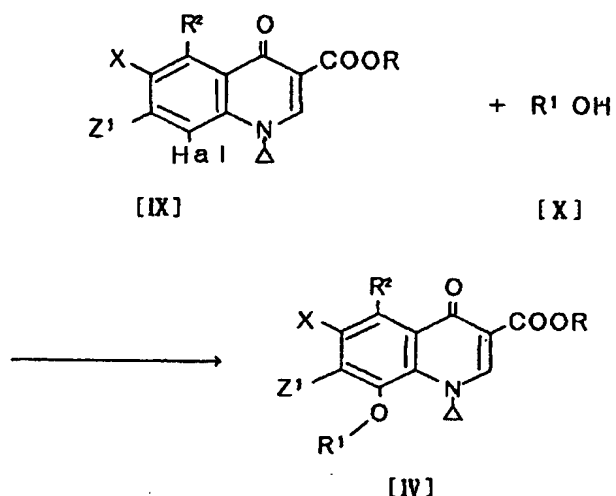
かかる反応は、酸またはアルカリ触媒加水分解、接触還元等通常良く知られた方法により容易に実施できる。

本発明化合物を製造するための一般式 [II] で表わされる合成中間体もまた新規化合物であり、例えば以下の経路から製造することができる。



(式中、Hal はハロゲン原子を示し、AlK, R, R¹, R², XおよびYは前記と同じ。)

一般式〔IV〕で表わされる本発明化合物はまた、以下に示す様に、一般式〔IX〕で表わされる化合物に一般式〔X〕で表わされるアルコールを作用させて製造することもできる。



(式中、Halはハロゲン原子を示し、R、R¹、

らは、常法に従ってその塩に変換する事ができる。塩としては例えば塩酸、硫酸、リン酸等の無機酸との塩、メタンスルホン酸、乳酸、酢酸等の有機酸との塩、あるいはナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、アルミニウム、セリウム、クロム、コバルト、銅、鉄、亜鉛、白金、銀等の塩が挙げられる。

更に本発明化合物が人または動物へ投与される時は、従来、薬学的に良く知られた形態および経路が適用される。例えば散剤、錠剤、カプセル剤、軟膏、注射剤、シロップ剤、水剤、点眼剤、座薬等により経口または非経口的に使用される。

(実施例)

次に本発明化合物およびその製造方法を、実施例をもって詳細に説明する。

実施例 1

1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-7-(1-ピペラジニル)-3-キノリンカルボン酸の合成

R²、XおよびZ¹は前記と同じ)

かかる反応は、無溶媒下またはアルコール類、アセトニトリル、DMSO、DMF、HMPA、ジオキサン、ベンゼン等の溶媒中、脱酸剤存在下で実施され、無水条件下で行なうことが副反応を抑えるために望まれる。脱酸剤としては、フッ化アルカリ、アルカリ金属アルコラート、水系化アルカリ等を使用することができるが、一般式R¹OHで表わされるアルコールを溶媒として用い、これにナトリウム、カリウム、リチウム等のアルカリ金属を作用させ、そのまま反応に供することが好適である。

更に詳しくは、式〔IX〕で表わされる化合物と少なくとも当モル以上の前記脱酸剤及び一般式R¹OHで表わされるアルコールとを1~50倍容の前記溶媒中で室温~200℃で1~200時間反応させるのが好適であり、低沸点の溶媒を用いる場合は、封管中高温で反応させる方が有利である。

次に式〔I〕で表わされる化合物は、所望な

1-シクロプロピル-6,7-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸200mg、無水ピペラジン180mg及び無水ジメチルスルホキシド(DMSO)3mlの混合物を70~80℃の油浴上で2.5時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣に冷水を加えて沈澱物を浮取り、これを塩化メチレン-メタノール(1:1)混液から再結晶して淡黄色プリズム晶の目的物40mgを得た。

融点187℃(分解)

元素分析値(%): C₂₈H₂₀FN₃O₄ · 2H₂O

計算値: C; 54.40, H; 6.09, N; 10.57

実測値: C; 53.96, H; 5.99, N; 10.34

実施例 2

1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-7-(4-メチル-1-ピペラジニル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸の合成

1-シクロプロピル-6,7-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸200mg、N-メチルピペラジン140mg

及び無水DMSO 3 ㎖の混合物を70~95℃の油浴上で5時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：クロロホルム-メタノール-濃アンモニア水(20:6:1)〕で分離後、メタノールから再結晶して無色針状晶の目的物50mgを得た。

融点221~222℃(分解)

元素分析値(%): $C_{18}H_{22}FN_3O_4$

計算値: C: 60.79, H: 5.91, N: 11.19

実測値: C: 60.82, H: 5.90, N: 11.24

実施例3

1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-7-(3-メチル-1-ピペラジニル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸の合成

1-シクロプロピル-6,7-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸200 mg、2-メチルピペラジン140 mg及び無水DMSO 3 ㎖の混合物を70~95℃の油浴上で2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残

を加えて溶かし10%クエン酸水溶液20 ㎖で洗浄した。有機層を更に飽和食塩水で洗浄後無水エタノールで乾燥して濃縮し、残渣に熱メタノール20 ㎖を加え、冷後析出物をろ取して黄白色プリズム晶の7-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-ピロリジニル)-1-シクロプロピル-1,4-ジヒドロ-6-フルオロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸2.25 gを得た。

融点224~226℃(分解)

元素分析値: $C_{25}H_{28}FN_3O_8 \cdot 1/4 H_2O$

計算値: C: 59.28, H: 6.22, N: 9.02

実測値: C: 59.18, H: 6.08, N: 8.82

次いで、この結晶2.23 gにメタノール16 ㎖を加え懸濁状とし、これに濃塩酸16 ㎖をゆっくり滴下した。反応液を室温で3時間攪拌後、氷冷して濃アンモニア水で中和し、析出物をろ取して十分に水洗した。これを更にメタノール及びエーテルで順次洗浄して白色粉末の目的物1.52 gを得た。

融点217~218℃

渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：クロロホルム-メタノール-濃アンモニア水(20:6:1)〕で分離後、メタノールから再結晶して白色粉末状結晶の目的物50mgを得た。

融点162℃

元素分析値(%): $C_{18}H_{22}FN_3O_4 \cdot 1/2 H_2O$

計算値: C: 59.37, H: 6.03, N: 10.93

実測値: C: 59.95, H: 6.01, N: 10.81

実施例4

7-(3-アミノ-1-ピロリジニル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸の合成

1-シクロプロピル-6,7-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸2 gの無水アセトニトリル20 ㎖懸濁液に3-tert-ブトキシカルボニルアミノピロリジン1.86 g及び1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデセ-7-エン(DBU)1.02 gを加え3時間還流した。反応液を濃縮し残渣にクロロホルム50 ㎖

元素分析値: $C_{18}H_{20}FN_3O_4 \cdot 1/2 H_2O$

計算値: C: 58.37, H: 5.71, N: 11.35

実測値: C: 58.68, H: 6.10, N: 11.14

実施例5

7-(シス-3-アミノ-4-メチル-1-ピロリジニル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸の合成

1-シクロプロピル-6,7-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸200 mg、シス-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-メチルピロリジン150 mg、DBU 110 mg及び無水アセトニトリル3 ㎖の混合物を5時間還流した。冷後、析出物をろ取し、次いでこれを濃塩酸-メタノール(1:1)混液6 ㎖に加えて1.5時間室温で攪拌した。反応液を濃アンモニア水で中和して氷室中に放置し、析出物をろ取してこれを冷水で洗浄して無色プリズム晶の目的物90mgを得た。

融点185~188℃(分解)

元素分析値 (%) : $C_{18}H_{22}FN_3O_4 \cdot \frac{3}{2}H_2O$

計算値 : C ; 56.71 , H ; 6.26 , N ; 10.44

実測値 : C ; 56.53 , H ; 6.17 , N ; 10.37

実施例 6

7-(トランス-3-アミノ-4-メチル-1-ピロリジニル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸の合成

1-シクロプロピル-6,7-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸 0.40 g、トランス-3-テートキシカルボニルアミノ-4-メチルピロリジン 0.41 g、DBU 0.21 g 及び無水アセトニトリル 5 ㇿの混合物を 2.5 時間還流後、反応液を減圧濃縮した。残渣にクロロホルム 40 ㇿを加え、10% クエン酸水溶液、飽和食塩水各々 20 ㇿで順次洗浄して芒硝乾燥の後、減圧濃縮し、残渣をエタノールより結晶化して 7-(トランス-3-テートキシカルボニルアミノ-4-メチル-1-ピロリジニル)

ロリドン 37 ㇿ溶液を耐圧管に仕込みシアン化第一銅 10 g を加え 140 ~ 150 °C で 4.5 時間加熱した。冷後反応液に塩化第二鉄・6 水和物 44 g 及び濃塩酸 11 ㇿの水溶液 60 ㇿを加え、50 ~ 60 °C に加熱し 20 分間攪拌した。反応液をエーテルで抽出し、有機層は希塩酸水溶液で洗浄後水洗し、さらに飽和食塩水で洗浄した。芒硝乾燥後濃縮し、残渣を減圧蒸留して無色油状の 3-メトキシ-2,4,5-トリフルオロベンゾニトリルを 14.25 g 得た。沸点 94 °C / 8 mm Hg

得られた油状物 14.2 g に濃硫酸 8.5 ㇿ及び水 40 ㇿを加え 110 °C で 1 時間攪拌した。冷後反応液を水 50 ㇿ中に注ぎ析出物を採取して水洗し、得られた結晶を塩化メチレン-*n*-ヘキサン混液から再結晶して白色針状品の 3-メトキシ-2,4,5-トリフルオロベンツアミドを 11.59 g 得た。融点 130 ~ 133 °C

次いで、この結晶に 18 規定硫酸 150 ㇿを加え 3.5 時間 100 °C に加熱した。冷後水 400 ㇿを加え析出物を採取し、得られた結晶を *n*-ヘキサ

-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸を得た。次いで、この結晶をメタノール 5 ㇿに懸濁し、濃塩酸 5 ㇿを滴下し、室温にて 1.5 時間攪拌後、濃アンモニア水で中和して析出物を採取し充分水洗して無色粉末品の目的物 0.29 g を得た。

融点 214 ~ 215 °C

元素分析値 (%) : $C_{18}H_{22}FN_3O_4$

計算値 : C ; 60.07 , H ; 5.97 , N ; 11.06

実測値 : C ; 60.41 , H ; 5.80 , N ; 11.05

参考例 1

3-メトキシ-2,4,5-トリフルオロ安息香酸の合成

1,2,3,4-テトラフルオロベンゼン 50 g をバードンらの方法 [テトラハドロン 22 2541 (1966)] に準じてブロム化及びメトキシ化を行ない無色油状の 1-ブromo-3-メトキシ-2,4,5-トリフルオロベンゼンを 22.21 g 得た。

得られた油状物 22 g の無水 *N*-メチル-2-ピ

ンより再結晶して無色針状品の目的物を 9.61 g 得た。

融点 98 ~ 101 °C

元素分析値 : $C_8H_5F_3O_3$

計算値 : C ; 46.62 , H ; 2.45

分析値 : C ; 46.68 , H ; 2.48

参考例 2

1-シクロプロピル-6,7-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸の合成

3-メトキシ-2,4,5-トリフルオロ安息香酸 9.4 g に塩化チオニル 50 ㇿを加え 3 時間還流した。塩化チオニルを留去後残渣を減圧蒸留して黄色油状の 3-メトキシ-2,4,5-トリフルオロベンゾイルクロライド 8.86 g を得た。沸点 108 ~ 112 °C / 20 mm Hg

マグネシウムエトキサイド 5.9 g にマロン酸ジエチル 7 g の無水トルエン 35 ㇿ溶液を滴下し 50 ~ 60 °C で 2 時間加熱した。次に -10 °C に冷却後先の酸クロライド 8.86 g の無水トルエン 10 ㇿ

溶液を15分間で滴下した。−5℃〜0℃で1時間攪拌後濃硫酸8mlを含む氷水30mlを加えトルエン層を分取した。有機層は飽和食塩水で洗浄後無水芒硝で乾燥して濃縮し、かっ色油状のジエチル-3-メトキシ-2,4,5-トリフルオロベンゾイルマロネート13.64gを得た。

得られた油状物13.55gに水20ml及びポートルエンスルホン酸14gを加え9時間還流した。冷後反応液を塩化メチレンで抽出し、有機層を7%炭酸水素ナトリウムで洗い、次いで飽和食塩水で洗った。有機層を無水芒硝で乾燥後濃縮し黄色油状の3-メトキシ-2,4,5-トリフルオロベンゾイル酢酸エチルを10.29g得た。

得られた酢酸エチル体9.79gに無水酢酸9.6g及びオルトギ酸エチル8.4gを加え、3時間還流した。更に無水酢酸3.2g及びオルトギ酸エチル8.8gを追加し8時間還流した。反応液を濃縮し茶かっ色油状の2-(3-メトキシ-2,4,5-トリフルオロベンゾイル)-3-エトキシアクリル酸エチルを9.73g得た。

融点178〜180℃

元素分析値：C₁₈H₁₅F₂NO₄

計算値：C；59.44，H；4.68，N；4.33

分析値：C；59.34，H；4.59，N；4.33

次いで、この結晶4.5gに酢酸30ml、濃硫酸4ml及び水22mlの混液を加え1時間還流した。冷後氷水100mlを加えて析出物を浮取り、水洗後乾燥して無色粉末の目的物を4g得た。

融点185〜186℃

元素分析値：C₁₄H₁₁F₂NO₄

計算値：C；56.95，H；3.76，N；4.74

分析値：C；56.68，H；3.70，N；4.74

実施例7

7-(3-アミノメチル-1-ピロリジニル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸の合成

1-シクロプロピル-6,7-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸200mg、3-アミノメチルピロリジン80

mg、DBU110mg、無水アセトニトリル3mlの混合物を2.5時間還流した。放冷後、析出物を浮取り、塩化メチレン-メタノール(1:1)混液から再結晶して白色粉末状結晶の目的物90mgを得た。

融点56〜58℃

元素分析値：C₁₈H₁₅F₂NO₄

計算値：C；55.98，H；4.70，N；4.08

分析値：C；56.07，H；4.66，N；4.07

得られた結晶6.68gを無水ジメチルホルムアミド26mlに溶かし、フッ化ナトリウム1.31gを加え5時間還流した。冷後反応液を氷水100ml中に注ぎ、析出物を浮取りして水洗し、これを酢酸エチルから再結晶して無色針状晶の1-シクロプロピル-6,7-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸エチルを4.53g得た。

融点198〜200℃

元素分析値：C₁₈H₁₅F₂NO₄

計算値：C；60.79，H；5.91，N；11.19

実測値：C；60.39，H；5.87，N；11.07

実施例8

1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-7-(3-メチルアミノメチル-1-ピロリジニル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸の合成

1-シクロプロピル-6,7-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸200mg、3-メチルアミノメチルピロリジン90mg、DBU110mg、無水アセトニトリル3mlの混合物を75分間還流した。放冷後、析出物を浮取り、塩化メチレン-メタノール(1:

1) 混液から再結晶して白色粉末状結晶の目的物130 mgを得た。

融点226.5 ~ 230 °C

元素分析値: $C_{20}H_{24}FN_3O_4 \cdot 1/2 H_2O$

計算値: C; 60.29, H; 6.32, N; 10.54

実測値: C; 60.49, H; 6.08, N; 10.48

実施例9

1-シクロプロピル-7-(3-エチルアミノメチル-1-ピロリジニル)-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸の合成

1-シクロプロピル-6,7-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸200 mg、3-エチルアミノメチルピロリジン100 mg、DBU110 mg、無水アセトニトリル3 mlの混合物を6時間還流した。放冷後、析出物をろ取し、メタノールから再結晶して無色プリズム晶の目的物120 mgを得た。

融点217 ~ 219 °C

元素分析値: $C_{21}H_{26}FN_3O_4 \cdot 2/3 H_2O$

5-アミノ-1-シクロプロピル-6,7-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸の合成

1-シクロプロピル-6,7-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-5-ニトロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸322 mgをエタノール-DMF (4:1) 混液250 mlに溶解させ、10%パラジウム-炭素25mgを加えて室温で6時間水素添加した。触媒をろ去しクロロホルム-メタノール-濃アンモニア水 (10:10:3) 混液で十分に洗浄し、先の母液と合わせて濃縮した。得られた残渣はクロロホルム-メタノール-濃アンモニア水 (20:6:1) 混液から再結晶して黄色プリズム晶の目的物183 mgを得た。

融点291 ~ 291.5 °C (分解)

元素分析値: $C_{14}H_{12}F_2N_2O_4$

計算値: C; 54.20, H; 3.90, N; 9.03

実測値: C; 54.46, H; 3.89, N; 8.97

実施例10

5-アミノ-1-シクロプロピル-6-フルオロ-

計算値: C; 60.71, H; 6.63, N; 10.11

実測値: C; 60.59, H; 6.43, N; 10.03

参考例3

1-シクロプロピル-6,7-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-5-ニトロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸の合成

1-シクロプロピル-6,7-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸490 mgを濃硫酸5 mlに溶解させ、内温を5°C以下に保って攪拌しつつ、硝酸カリウム235 mgを少量づつ加えた。45分後に反応液を氷水25 mlに注ぎ析出物をろ取し、十分に冷水で洗った。これを塩化メチレン-メタノール (1:1) 混液から再結晶して黄色プリズム晶の目的物392 mgを得た。

融点215.5 ~ 221 °C (分解)

元素分析値: $C_{14}H_{10}F_2N_2O_6$

計算値: C; 49.42, H; 2.96, N; 8.23

実測値: C; 49.37, H; 2.94, N; 8.12

参考例4

1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-7-(1-ピベラジニル)-3-キノリンカルボン酸の合成

5-アミノ-1-シクロプロピル-6,7-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸72mg、無水ピベラジン60mg及び無水DMSO3 mlの混合物を2時間、内温70~80°Cで攪拌した。反応液を減圧濃縮後、含水エタノールに溶解させ濃塩酸を滴下させpHを1以下として冷蔵庫に放置した。析出物をろ取し含水エタノール、次いでエタノールで洗浄して黄色鱗片状結晶の目的物33mgを得た。

融点271 ~ 273 °C (分解)

元素分析値: $C_{18}H_{21}FN_4O_4 \cdot HCl \cdot H_2O$

計算値: C; 50.18, H; 5.61, N; 13.00

実測値: C; 50.28, H; 5.48, N; 12.97

実施例11

5-アミノ-7-(3-アミノ-1-ピロリジニル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸の合成

5-アミノ-1-シクロプロピル-6,7-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸90mg、3-tert-ブトキシカルボニルアミノピロリジン115 mg、DBU50mg及び無水アセトニトリル4 mlの混合物を20時間還流した。冷後、析出物を回収し、これを濃塩酸-メタノール(1:1)混液2 mlに加えて室温で10分間攪拌し、次いで濃アンモニア水で中和して析出物を回収した。この析出物を冷水にとかし、濃塩酸でpHを1以下にして冷蔵庫に放置した。析出物を回収し、冷希塩酸水溶液で洗浄して黄色針状晶の目的物35mgを得た。

融点254 ~ 257 °C (分解)

元素分析値(%): $C_{28}H_{21}FN_4O_4 \cdot 2HCl$

計算値: C: 48.12, H: 5.16, N: 12.47

実測値: C: 48.16, H: 5.53, N: 12.52

実施例12

1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-7-(1-ピペラジニル)

ロ-8-メトキシ-4-オキソ-7-(1-ピペラジニル)-3-キノリンカルボン酸60mgを、半酸ナトリウム22mg、87%半酸 0.3ml及び37%ホルマリン25μlの混合物中 100 ~ 120°Cで2時間攪拌した。冷後、反応液に水1 mlを加え濃縮し、残渣に水 0.5mlを加え1N-NaOH水溶液でpHを7に調整して氷室中に放置した。析出物を濾取し、水洗して無色針状晶の目的物33mgを得た。融点 229 ~ 232°C (分解)

元素分析値(%): $C_{28}H_{22}FN_3O_4$

計算値: C: 60.79, H: 5.91, N: 11.19

実測値: C: 60.80, H: 5.90, N: 11.15

実施例14

1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-7-(3-メチル-1-ピペラジニル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸の合成

1-シクロプロピル-6,8-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-7-(3-メチル-1-ピペラジニル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸1.12gを金属ナトリウム0.4 gと無水メタノール20mlから製造

-3-キノリンカルボン酸の合成

1-シクロプロピル-6,8-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-7-(1-ピペラジニル)-3-キノリンカルボン酸 0.5gを、金属ナトリウム 0.2gを無水メタノール9 mlに溶かした液に加え、140 ~ 150°Cで72.5時間反応させた。冷後、溶媒を留去し、残渣に水4 mlを加えて酢酸でpHを7に調整し、不溶物を濾去して氷室中に放置した。析出物を濾取し、塩化メチレン-メタノール(2:1)6 mlから再結晶して無色プリズム晶の目的物0.12gを得た。

融点185 ~ 187.5°C (分解)

元素分析値(%): $C_{28}H_{20}FN_3O_4 \cdot 1/2H_2O$

計算値: C: 58.37, H: 5.71, N: 11.35

実測値: C: 57.98, H: 5.52, N: 11.28

実施例13

1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-7-(4-メチル-1-ピペラジニル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸の合成

1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒド

したメチラート溶液に加え、封管して140 ~ 150 °Cで70.5時間攪拌した。溶媒を留去後、残渣に少量の水を加えて溶解し酢酸でpHを7に調整して濃縮した。この残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒: クロロホルム-メタノール-濃アンモニア水(20:6:1)〕で分離精製し、メタノールから再結晶して淡黄色プリズム晶の目的物0.33gを得た。

融点162 °C ~

元素分析値(%): $C_{28}H_{22}FN_3O_4$

$\cdot 1/2 H_2O$

計算値: C: 59.37, H: 6.03, N: 10.93

実測値: C: 59.48, H: 5.70, N: 11.07

^1H-NMR (δ in $CDCl_3$)

8.79 (1H, s, 2位)、7.85 (1H, d, $J=12.3Hz$, 5位)、4.1 ~ 3.9 (1H, m, ---CH)、3.77 (3H, s, OCH_3)、3.5 ~ 2.9 (7H, m, ピペラジン)、1.3 ~ 1.0 (7H, m, ---CH_2 , CH_3)

実施例15

7-(3-アミノ-1-ピロリジニル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸の合成

7-(3-アミノ-1-ピロリジニル)-1-シクロプロピル-6,8-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸0.47gを、金属ナトリウム0.2gと無水メタノール10mlから製造したメチラート溶液に加え、封管して140~150℃で49時間攪拌した。溶媒を留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔シリカゲル25g、展開溶媒：クロロホルム-メタノール-濃アンモニア水(20:6:1)〕で分離精製し、塩化メチレン-メタノール(1:1)混液から再結晶して淡黄色プリズム晶の目的物6mgを得た。

融点207.5~212℃

元素分析値(%) $C_{19}H_{20}FN_3O_4 \cdot H_2O$

計算値: C; 56.99 H; 5.82 N; 11.13

実測値: C; 57.19 H; 5.38 N; 10.86

質量分析(m/e): 361(M^+)

をナトリウムメチラート・メタノール溶液(金属ナトリウム50mg, 無水メタノール3ml)に加え封管して140~150℃の油浴中で86時間反応させた。

冷後、溶媒を留去して少量の水を加えて次いで酢酸でpHを7とした。再び溶媒を留去して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒: クロロホルム-メタノール-濃アンモニア水(20:6:1)〕で分離後、メタノールから再結晶して微黄色プリズム晶の目的物9mgを得た。

融点: 191.5~193.5℃


元素分析値(%) : $C_{19}H_{22}FN_3O_4$


$\cdot 7/5 H_2O$

計算値: C; 56.96 H; 8.24 N; 10.49

実測値: C; 57.10 H; 5.98 N; 10.42


H-NMR (δ in D_2O , NaOD)


0.7~1.3 (4H, m, )

1.09 (3H, d, $J=6.59Hz$, )


362($M^+ + 1$)

H-NMR (δ in D_2O , NaOD)

8.48 (1H, s, 2位), 7.62 (1H, d, $J=14.5Hz$, 5位), 4.1~3.9 (1H, m, )

3.8~3.2 (5H, m, )


2.3~1.6 (2H, m, )


1.2~0.9 (4H, m, )

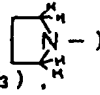
実施例16

7-(3-アミノ-4-メチル-1-ピロリジニル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸の合成


7-(3-アミノ-4-メチル-1-ピロリジニル)-1-シクロプロピル-6,8-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸80mg

1.7~2.1 (1H, m, )

2.9~3.2 (1H, d, )

3.2~3.8 (4H, m, )

3.51 (3H, s, $-OCH_3$)

3.9~4.1 (1H, m, )

7.57 (1H, d, $J=14.5Hz$, 5位H)

8.47 (1H, s, 2位H)

実施例17

7-(3-アミノメチル-1-ピロリジニル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸の合成

7-(3-アミノメチル-1-ピロリジニル)-1-シクロプロピル-6,8-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸0.5gをナトリウムメチラート・メタノール溶液(金属ナトリウム0.2g、無水メタノール9ml)に加えて、140~150℃の油浴中86時間反応させた。

1-シクロプロピル-6,8-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-7-(1-ピペラジニル)-3-キノリンカルボン酸0.8 gを、ナトリウムエトキシド・エタノール溶液(ナトリウム・エトキシド0.75 g、無水エタノール30 ml)に加え封管して、外温140~150℃の油浴中52時間攪拌し

抗菌試験は日本化学療法学会指定の方法に準じて実施した。その結果を表1に示す。

試験微生物 (10 ⁸ 菌数/μl)		最少発育阻止濃度 (11.9/μl)	最少発育阻止濃度 (11.9/μl)
枯草菌	<i>Bacillus subtilis</i> PC1 219	—	—
黄色ブドウ球菌	<i>Staphylococcus aureus</i> 72P	+	0.025
腸球菌	<i>S. aureus</i> 110 610 (Terralina)	+	0.10
葡萄球菌	<i>S. aureus</i> Salib	+	0.10
肺炎球菌	<i>S. pneumoniae</i> 110 666	+	0.10
腸球菌	<i>S. enteritidis</i> 110 666	+	0.10
腸球菌	<i>Streptococcus pyogenes</i> (S-8)	+	—
腸球菌	<i>S. pyogenes</i> 110 682	+	—
腸球菌	<i>S. pneumoniae</i> 110 552	+	—
腸球菌	<i>S. lactalis</i> 110 682	+	—
腸球菌	<i>Streptococcus coli</i> NYU JC-2	+	—
腸球菌	<i>S. coli</i> AEC 10536	+	—
腸球菌	<i>S. coli</i> HL 4707	+	—
腸球菌	<i>Proteus vulgaris</i> 110 3167	+	—
腸球菌	<i>P. mirabilis</i> 110 994	+	—
腸球菌	<i>Morganella morganii</i> 110 602	+	—
腸球菌	<i>Klebsiella pneumoniae</i> K7(GH) 6445	+	—
腸球菌	<i>L. monocytogenes</i> 1-220 S	+	—
腸球菌	<i>Enterobacter cloacae</i> 110 977	+	—
腸球菌	<i>Citrobacter freundii</i> 110 976	+	—
腸球菌	<i>Serratia marcescens</i> 110 618	+	—
腸球菌	<i>Shigella sonnei</i> 110 963	+	—
腸球菌	<i>Salmonella enteritidis</i> 110 684	+	—
腸球菌	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> V-1	+	—
腸球菌	<i>P. aeruginosa</i> 110 7839	+	—
腸球菌	<i>P. aeruginosa</i> 110 1210	+	—
腸球菌	<i>P. cepacia</i> G110 518	+	—
腸球菌	<i>P. maltophilia</i> 6110 2491	+	—
腸球菌	<i>Yersinia enterocolitica</i> 110 961	+	—
腸球菌	<i>Acinetobacter anitratus</i> 110 876	+	—
腸球菌	<i>Acinetobacter</i> 110 4002	+	—
腸球菌	<i>Bacteroides fragilis</i> BH 7000	+	—
腸球菌	<i>B. fragilis</i> 0536	+	—
腸球菌	<i>B. fragilis</i> 2528	+	—
腸球菌	<i>B. distasonis</i> 0503	+	—
腸球菌	<i>B. thetaiotaomicron</i> (0661)	+	—
腸球菌	<i>B. vulgatus</i> NYU 2337	+	—
腸球菌	<i>Haemophilus influenzae</i> 4249	+	—
腸球菌	<i>H. influenzae</i> 5-45	+	—
腸球菌	<i>H. influenzae</i> NYU 8501	+	—
腸球菌	<i>Clostridium</i> 110 542	+	—
腸球菌	<i>Propionibacterium</i> 110 878	+	—
腸球菌	<i>Propionibacterium</i> NYU 017	+	—
腸球菌	<i>Clostridium difficile</i> 1-1	+	—
腸球菌	<i>C. perfringens</i> NYU 13123	+	—
腸球菌	<i>C. parvum</i>	+	—
腸球菌	<i>Peptostreptococcus anaerobius</i> NYU 21337	+	—
腸球菌	<i>P. microa</i> 110 5464-1	+	—
腸球菌	<i>Veillonella</i> 110 10790	+	—
腸球菌	<i>Veillonella</i>	+	—

表 1-2 抗菌スペクトル

試験微生物 (10 ⁸ 菌数/ml)		最少発育阻止濃度 ($\mu\text{g}/\text{ml}$)
枯草菌	Bacillus subtilis PC-219	実験例 4) 変性後 5) 変性前 6)
黄色アトロバクテリウム	Staphylococcus aureus 70P	+ 0.025 0.025 0.025
"	S. aureus 110 670 (Trentinae)	+ 0.05 0.05 0.05
"	S. aureus Sath	+ 0.05 0.05 0.05
黄緑アトコバクテリウム	S. epidermidis 110 666	+ 0.10 0.10 0.10
化膿球菌属	S. pyogenes 110 682	+ 0.05 0.10 0.10
"	S. pyogenes 110 682	+ 0.10 0.10 0.10
腸炎球菌	L. lactis 110 682	+ 0.10 0.10 0.10
大腸菌属	Shiga toxin coli 1110 JC-2	- 0.025 0.025 0.025
大腸菌	Coli APEC 103-36	- 0.025 0.025 0.025
"	C. coli H-2707	- 0.025 0.025 0.025
變形菌	Proteus vulgaris 110 3167	- 0.05 0.05 0.05
"	P. mirabilis 110 994	- 0.05 0.05 0.05
肺炎桿菌	Klebsiella pneumoniae KY(OH) 6445	- 0.05 0.025 0.05
"	K. pneumoniae 1-220 S	- 0.05 0.05 0.05
エンテロバクター・シネロバクター-	Citrobacter cloacae 110 917	- 0.05 0.05 0.05
セラチア	Citrobacter freundii 110 916	- 0.05 0.05 0.05
赤痢菌	Serratia marcescens 110 618	- 0.05 0.05 0.05
サルモネラ	Shigella sonnei 110 985	- 0.025 0.025 0.025
緑膿菌	Salmonella enteritidis 110 604	- 0.05 0.05 0.05
"	Pseudomonas aeruginosa V-1	- 0.30 0.78 0.78
"	P. aeruginosa FO 12989	- 0.30 0.78 0.78
"	P. aeruginosa 110710	- 0.30 0.78 0.78
セプティア菌	P. cepacia GFD 316	- 0.30 0.78 0.78
マルティシリウス	P. maltophilia GFD 2491	- 0.10 0.10 0.05
エルジンア	Versinia enterocolitica 110 961	- 0.05 0.05 0.05
アクネバクター	Acinetobacter anitratus 110 878	- 0.05 0.05 0.05
アリナリアス	Allcaligenes faecalis U14002	- 0.30 0.20 0.20
バクテリオイデス	Bacteroides fragilis CN 7000	- 0.20 0.10 0.10
"	B. fragilis 0558	- 0.10 0.10 0.10
"	B. fragilis 2528	- 0.10 0.10 0.10
"	B. distasonis D583	- 0.78 0.30 0.30
"	B. thetaiotaomicron (D6611)	- 0.20 0.10 0.20
フソバクテリウム	B. vulnificus NYA 2327	- 0.30 0.20 0.20
"	Fusobacterium mortiferum 4249	- 0.20 0.20 0.20
"	F. necrophorum S-45	- 0.20 0.20 0.20
"	F. varium NYA 2501	- 1.56 1.56 1.56
ユーベラクトバクテリウム	Eubacterium lentum SAZ 42	+ 0.10 <0.05 ≤0.05
プロトンモノバクテリウム	Propionibacterium acnes 11623	+ 1.56 1.56 1.13
クロストフィラス	Paenococcus mesentericus NY 07	+ 0.10 0.10 ≤0.05
フロストフィラス	Clostridium difficile 1-C	+ 0.30 0.30 0.78
"	C. perfringens NYA 13123	+ 0.20 0.20 0.20
"	C. ramnosum	+ 0.78 0.78 0.78
ペプトストレפטオコッカス	Peptostreptococcus anaerobius NYA 21337	+ 0.78 0.20 0.10
"	Pst. micros IP 5404-1	+ 0.20 0.20 0.20
ハイダニヤ	Weilloneilla parvula NYA 10750	- 0.20 0.20 0.20

表 1-3 抗菌スペクトル

[illegible]

表 7-4 抗閉スペクトル

試験微生物 (10 ⁶ 菌数/ml)		グ	ラ	最少発育抑制濃度 (μg/ml)
試 菌 名	変換例	Δ	Δ	変換例
黄色ブドウ球菌	<i>Bacillus subtilis</i> PC 219	+	+	0.025
黄色ブドウ球菌	<i>Staphylococcus aureus</i> 209p	+	+	0.025
黄色ブドウ球菌	<i>S. aureus</i> 110 670 (Tera 110a)	+	+	0.10
黄色ブドウ球菌	<i>S. aureus</i> 5a11h	+	+	0.10
表皮ブドウ球菌	<i>S. epidermidis</i> 110 666	+	+	—
化膿球菌	<i>Staphylococcus pyogenes</i> (S-3)	+	+	0.39
肺炎球菌	<i>S. pneumoniae</i> 110 692	+	+	>0.78
大腸菌	<i>E. faecalis</i> 110 692	+	+	>0.78
大腸菌	<i>Escherichia coli</i> MUJ 2-2	+	+	0.39
大腸菌	<i>E. coli</i> ATCC 16386	+	+	0.025
大腸菌	<i>E. coli</i> H 4167	+	+	0.05
肺炎球菌	<i>Streptococcus pneumoniae</i> 110 3167	+	+	0.10
肺炎球菌	<i>P. mirabilis</i> 110 994	+	+	0.20
肺炎球菌	<i>Neisseria meningitidis</i> 110 692	+	+	0.20
肺炎球菌	<i>Neisseria meningitidis</i> ATCC 6445	+	+	0.05
エンテロバクター	<i>E. aerogenes</i> 120 S	+	+	0.05
シトロバクター	<i>Citrobacter cloacae</i> 110 977	+	+	0.20
シトロバクター	<i>Citrobacter freundii</i> 110 976	+	+	0.20
シトロバクター	<i>Serratia marcescens</i> 110 618	+	+	0.05
サルモネラ	<i>Shigella sonnei</i> 110 959	+	+	0.20
サルモネラ	<i>Salmonella enteritidis</i> 110 694	+	+	0.20
肺炎球菌	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> V-1	+	+	0.20
肺炎球菌	<i>P. aeruginosa</i> 110 12689	+	+	0.39
肺炎球菌	<i>P. aeruginosa</i> 101210	+	+	1.56
肺炎球菌	<i>P. cepacia</i> 61111 310	+	+	1.56
マルトフィリア菌	<i>P. maltophilia</i> 61111 2491	+	+	1.56
エンテロバクター	<i>Yersinia enterocolitica</i> 110 981	+	+	1.56
アシドバクター	<i>Acetivibrio alcaliphilus</i> 110 616	+	+	0.20
アシドバクター	<i>Alcaligenes aerogenes</i> 0114002	+	+	0.10
アシドバクター	<i>Bacteroides fragilis</i> CN 7000	+	+	0.78
アシドバクター	<i>B. fragilis</i> 10536	+	+	0.78
アシドバクター	<i>B. fragilis</i> 25285	+	+	1.56
アシドバクター	<i>B. distasonis</i> 8503	+	+	1.56
アシドバクター	<i>B. thetaiotaomicron</i> (06811)	+	+	12.5
アシドバクター	<i>B. vulgatus</i> NYA 25927	+	+	12.5
アシドバクター	<i>Fusobacterium nucleatum</i> 4249	+	+	0.39
アシドバクター	<i>F. necrophorum</i> S-45	+	+	1.56
アシドバクター	<i>F. varium</i> NYA 6801	+	+	1.56
アシドバクター	<i>Chlorobacterium limicola</i> 5242	+	+	25
アシドバクター	<i>Propionibacterium acnes</i> 11028	+	+	0.78
アシドバクター	<i>Propionibacterium shermanii</i> 011	+	+	12.5
アシドバクター	<i>Clostridium difficile</i> 1-1	+	+	0.78
アシドバクター	<i>C. perfringens</i> NYA 13123	+	+	—
アシドバクター	<i>C. botulinum</i>	+	+	—
アシドバクター	<i>Peptostreptococcus anaerobius</i> NYA 21937	+	+	1.56
アシドバクター	<i>Pat. microis</i> DP 5462-1	+	+	1.56
アシドバクター	<i>Veillonella parvula</i> NYA 10790	+	+	0.39
アシドバクター		+	+	0.78

表 7-5 抗菌スペクトル

試験微生物 (10 ⁶ 個数/μl)	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100	101	102	103	104	105	106	107	108	109	110	111	112	113	114	115	116	117	118	119	120	121	122	123	124	125	126	127	128	129	130	131	132	133	134	135	136	137	138	139	140	141	142	143	144	145	146	147	148	149	150	151	152	153	154	155	156	157	158	159	160	161	162	163	164	165	166	167	168	169	170	171	172	173	174	175	176	177	178	179	180	181	182	183	184	185	186	187	188	189	190	191	192	193	194	195	196	197	198	199	200	201	202	203	204	205	206	207	208	209	210	211	212	213	214	215	216	217	218	219	220	221	222	223	224	225	226	227	228	229	230	231	232	233	234	235	236	237	238	239	240	241	242	243	244	245	246	247	248	249	250	251	252	253	254	255	256	257	258	259	260	261	262	263	264	265	266	267	268	269	270	271	272	273	274	275	276	277	278	279	280	281	282	283	284	285	286	287	288	289	290	291	292	293	294	295	296	297	298	299	300	301	302	303	304	305	306	307	308	309	310	311	312	313	314	315	316	317	318	319	320	321	322	323	324	325	326	327	328	329	330	331	332	333	334	335	336	337	338	339	340	341	342	343	344	345	346	347	348	349	350	351	352	353	354	355	356	357	358	359	360	361	362	363	364	365	366	367	368	369	370	371	372	373	374	375	376	377	378	379	380	381	382	383	384	385	386	387	388	389	390	391	392	393	394	395	396	397	398	399	400	401	402	403	404	405	406	407	408	409	410	411	412	413	414	415	416	417	418	419	420	421	422	423	424	425	426	427	428	429	430	431	432	433	434	435	436	437	438	439	440	441	442	443	444	445	446	447	448	449	450	451	452	453	454	455	456	457	458	459	460	461	462	463	464	465	466	467	468	469	470	471	472	473	474	475	476	477	478	479	480	481	482	483	484	485	486	487	488	489	490	491	492	493	494	495	496	497	498	499	500	501	502	503	504	505	506	507	508	509	510	511	512	513	514	515	516	517	518	519	520	521	522	523	524	525	526	527	528	529	530	531	532	533	534	535	536	537	538	539	540	541	542	543	544	545	546	547	548	549	550	551	552	553	554	555	556	557	558	559	560	561	562	563	564	565	566	567	568	569	570	571	572	573	574	575	576	577	578	579	580	581	582	583	584	585	586	587	588	589	590	591	592	593	594	595	596	597	598	599	600	601	602	603	604	605	606	607	608	609	610	611	612	613	614	615	616	617	618	619	620	621	622	623	624	625	626	627	628	629	630	631	632	633	634	635	636	637	638	639	640	641	642	643	644	645	646	647	648	649	650	651	652	653	654	655	656	657	658	659	660	661	662	663	664	665	666	667	668	669	670	671	672	673	674	675	676	677	678	679	680	681	682	683	684	685	686	687	688	689	690	691	692	693	694	695	696	697	698	699	700	701	702	703	704	705	706	707	708	709	710	711	712	713	714	715	716	717	718	719	720	721	722	723	724	725	726	727	728	729	730	731	732	733	734	735	736	737	738	739	740	741	742	743	744	745	746	747	748	749	750	751	752	753	754	755	756	757	758	759	760	761	762	763	764	765	766	767	768	769	770	771	772	773	774	775	776	777	778	779	780	781	782	783	784	785	786	787	788	789	790	791	792	793	794	795	796	797	798	799	800	801	802	803	804	805	806	807	808	809	810	811	812	813	814	815	816	817	818	819	820	821	822	823	824	825	826	827	828	829	830	831	832	833	834	835	836	837	838	839	840	841	842	843	844	845	846	847	848	849	850	851	852	853	854	855	856	857	858	859	860	861	862	863	864	865	866	867	868	869	870	871	872	873	874	875	876	877	878	879	880	881	882	883	884	885	886	887	888	889	890	891	892	893	894	895	896	897	898	899	900	901	902	903	904	905	906	907	908	909	910	911	912	913	914	915	916	917	918	919	920	921	922	923	924	925	926	927	928	929	930	931	932	933	934	935	936	937	938	939	940	941	942	943	944	945	946	947	948	949	950	951	952	953	954	955	956	957	958	959	960	961	962	963	964	965	966	967	968	969	970	971	972	973	974	975	976	977	978	979	980	981	982	983	984	985	986	987	988	989	990	991	992	993	994	995	996	997	998	999	1000
枯草菌	Bacillus subtilis PC1 219	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+</																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							

対照化合物

C P F X : シプロフロキサシン

M N Z : メトロニダゾール

本発明化合物は、グラム陽性菌に対しては従来知られるシプロフロキサシンより優れ、嫌気性菌に対しては専門家医に推奨されているメトロニダゾールに匹敵する高い活性を示した。

代理人 弁理士 箕 浦 清



第1頁の続き

⑤Int. Cl. 4

識別記号

庁内整理番号

// A 61 K 31/47
31/495
(C 07 D 401/04
215:00
207:00)
(C 07 D 401/04
241:00
215:00)

A D Z

昭和62年1月21日

特許庁長官 泉田明彦 殿

1. 事件の表示

昭和61年 特許願 第220149号

2. 発明の名称

選択毒性に優れた8-アルコキシキノロンカルボン酸およびその塩並びにその製造方法

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住 所 東京都千代田区神田駿河台2丁目5番地
名 称 (139) 杏林製薬株式会社

4. 代理人

住 所 東京都千代田区神田北乗物町16番地
〒101 英ビル3階

電話 (252) 6619 (代)

氏 名 (6348) 弁理士 眞 浦 清

5. 補正の対象

明細書の発明の詳細な説明の欄

6. 補正の内容

明細書第59頁14行目と15行目の間に別紙の実施例19~23を加入する。

融点: 192 ~ 198 °C

元素分析値 (%) : C₁₉ H₂₁ F N₄ O₄ · 2/3 H₂O

計算値: C: 56.71, H: 6.09, N: 13.92

実測値: C: 56.56, H: 6.09, N: 13.46

実施例20

5-アミノ-1-シクロプロピル-7-(3-エチルアミノメチル-1-ピロリジニル)-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸の合成

5-アミノ-1-シクロプロピル-6,7-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸200 mg, 3-エチルアミノメチルピロリジン112 mg, DBU110 mg, 無水アセトニトリル5 mlの混合物を7.5時間還流した。反応液を減圧濃縮して、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒: 塩化メチレン-メタノール/10:1→クロロホルム-メタノール-濃アンモニア水/20:6:1)で分離後、水8 mlに溶かし、希酢酸水溶液で中和して冷蔵庫に放置した。析出物を回収して冷水で十

実施例19

5-アミノ-7-(3-アミノメチル-1-ピロリジニル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸の合成

5-アミノ-1-シクロプロピル-6,7-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸200 mg, 3-アミノメチルピロリジン87 mg, DBU110 mg, 無水アセトニトリル5 mlの混合物を7.5時間還流した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒: メチレン-メタノール/10:1→クロロホルム-メタノール-濃アンモニア水/20:6:1)で分離後、これをアルカリ水溶液に溶かし希酢酸水溶液で中和して冷蔵庫中に放置した。析出物を回収し、冷水で十分に洗浄して黄色プリズム晶の目的物104 mgを得た。

分に洗浄し、黄色プリズム晶の目的物125 mgを得た。

融点: 83.5~89°C

元素分析値 (%) : C₂₁ H₂₇ F N₄ O₄ · 1/2 H₂O

計算値: C: 59.00, H: 6.60, N: 13.11

実測値: C: 59.26, H: 6.64, N: 12.90

実施例21

5-アミノ-1-シクロプロピル-6-フルオロ-7-[3-(2-フルオロエチル)アミノメチル-1-ピロリジニル]-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸の合成

5-アミノ-1-シクロプロピル-6,7-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸130 mg, 3-(2-フルオロエチル)アミノメチルピロリジン86 mg, DBU78 mg, 無水アセトニトリル4 mlの混合物を9.5時間還流した。反応液から不溶物を除去して濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒: 塩化メチレン-メタノール/10:1)で分離し、目的物のフラクションを減圧濃

縮して含水エタノールから再結晶し、黄色鱗片状品の目的物40mgを得た。

融点：129 ~ 153.5 °C

元素分析値(%)：C₂₁H₂₈F₂N₄O₄

計算値：C：57.79，H：6.00，N：12.84

実測値：C：57.77，H：6.05，N：12.50

実施例22

5-アミノ-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-7-[3-(2-ヒドロキシエチル)アミノメチル-1-ピロリジン]-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸の合成

5-アミノ-1-シクロプロピル-6,7-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸130 mg，3-(2-ヒドロキシエチル)アミノメチルピロリジン88mg，DBU 78mg，無水アセトニトリル4 mlの混合物を9.5時間還流した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：塩化メチレン-メタノール/10：1→クロロホルム-メタノール-濃アンモニア水/20：6：1）で分離し、目的物のフラクションを減圧濃縮してこれを含水アセトニトリルから再結晶して、淡橙色プリズム品の目的物90mgを得た。

融点：277 ~ 279.5 °C（分解）

元素分析値(%)：C₂₈H₂₈FN₃O₅

計算値：C：57.29，H：5.34，N：11.13

実測値：C：57.39，H：5.41，N：10.89

1) で分離し、目的物のフラクションを減圧濃縮してこれを含水アセトニトリルから再結晶して、淡橙色プリズム品の目的物90mgを得た。

融点：156 ~ 157 °C

元素分析値(%)：C₂₁H₂₇FN₄O₅・H₂O

計算値：C：55.74，H：6.46，N：12.38

実測値：C：55.74，H：6.51，N：12.14

実施例23

5-アミノ-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-7-(3-ヒドロキシ-1-ピロリジン)-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸の合成

5-アミノ-1-シクロプロピル-6,7-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸130 mg，3-ヒドロキシピロリジン64mg，DBU 77mg及び無水アセトニトリル4 mlの混合物を5時間還流した。冷後析出物を析取してアセトニトリルで洗浄し、これを塩化メチレン-メタノール-アセトニトリルから再結晶して黄色プリズム品の目的物66mgを得た。

手続補正書 (自 発)

昭和62年4月20日

特許庁長官 黒田明雄 殿



1. 事件の表示

昭和61年 特許願 第220149号

2. 発明の名称

選択毒性に優れた8-アルコキシキノロンカルボン酸およびその塩並びにその製造方法

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住 所 東京都千代田区神田駿河台2丁目5番地
名 称 (139) 杏林製薬株式会社

4. 代理人

住 所 東京都千代田区神田北乗物町16番地
〒101 英ビル3階
氏 名 電話 (252) 6619 (代)
(6348) 弁護士 箕浦 清

5. 補正の対象

明細書の発明の詳細な説明の欄



6. 補正の内容

昭和62年1月21日付の手続補正書第6頁の末尾（実施例23の後）に別紙の参考例5を加入する。

(別 紙)

参考例5

1-シクロプロピル-6,7-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸エチルの合成

2-クロロ-4,5-ジフルオロ-3-メトキシ安息香酸54.0gに塩化チオニル266 mlを加え4時間還流した。塩化チオニルを留去後残渣を減圧蒸留して無色油状の2-クロロ-4,5-ジフルオロ-3-メトキシベンゾイルクロライド54.39 gを得た。

沸点90~100 °C / 3 mmHg

マグネシウムエトキサイド32.08 gにマロン酸ジエチル43.25 gの無水トルエン190 ml溶液を滴下し50~60°Cで2.5時間加温した。次に-20°Cに冷却後先の酸クロライド52.0gの無水トルエン60ml溶液を30分間で滴下した。-5°C~0°Cで1時間攪拌後濃硫酸70mlを含む氷水450 mlを加えトルエン層を分取した。水層をト

冷下シクロプロピルアミン5.62gを滴下した。室温で1時間攪拌後析出物をろ取りエーテル洗浄後無色針状晶の2-(2-クロロ-4,5-ジフルオロ-3-メトキシベンゾイル)-3-シクロプロピルアミノアクリル酸エチルを16.0g得た。

融点87~88°C

元素分析値: C₁₈H₁₆ClF₂NO₄


計算値: C; 53.41, H; 4.48, N; 3.89

実測値: C; 53.40, H; 4.53, N; 3.93

得られた結晶1.0 gを氷冷下60%水素化ナトリウム0.14gの無水ジオキサラン6 ml懸濁液に少量ずつ加えた後、1時間還流した。冷後水20mlを加え析出物をろ取、少量のメタノール、エーテルで順次洗浄し無色針状晶の1-シクロプロピル-6,7-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸エチルを0.68g得た。

融点177~178 °C

H-NMR (δ in CDCl₃)

1.07~1.26 (4 H, m, )

ルエン抽出の後有機層を合わせ飽和食塩水で洗浄後無水芒硝で乾燥して濃縮し淡黄色油状のジエチル-2-クロロ-4,5-ジフルオロ-3-メトキシベンゾイルマロネート85.87 gを得た。


得られた油状物85.87 gに水150 ml及びp-トルエンスルホン酸0.1 gを加え9時間還流した。冷却反応液をクロロホルムで抽出し、有機層を7%炭酸水素ナトリウム洗浄し次いで飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水芒硝で乾燥後濃縮し残渣を減圧蒸留して淡黄色油状の2-クロロ-4,5-ジフルオロ-3-メトキシベンゾイル酢酸エチルを34.65 g得た。

沸点110~120 °C / 6 mmHg

得られた酢酸エチル体24.0gに無水酢酸20.93 g及びオルトギ酸エチル18.22 gを加え5時間還流後、反応液を濃縮し茶っ色油状の2-(2-クロロ-4,5-ジフルオロ-3-メトキシベンゾイル)-3-エトキシアクリル酸エチルを得た。

得られた油状物をエタノール60mlに溶かし水

1.40 (3 H, t, CH₂CH₃)

3.86~4.00 (1 H, m, N-)

4.08 (3 H, d, J=2.2Hz, OCH₃)

4.38 (2 H, q, CH₂CH₃)

8.02 (1 H, d, d, J=8.8Hz, J=10.1Hz, 5位H)

8.59 (1 H, s, 2位H)